



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : G01N 33/53, 21/55, A61B 10/00 A61L 2/05	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/06855 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. Mai 1991 (16.05.91)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE90/00816 (22) Internationales Anmeldedatum: 26. Oktober 1990 (26.10.90) (30) Prioritätsdaten: P 39 36 442.9 2. November 1989 (02.11.89) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: TITTEL, Falko, Volkhardt, Erich [DE/DE]; Kattowitz Str. 21, D-2850 Bremerhaven (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE90/00816 (22) Internationales Anmeldedatum: 26. Oktober 1990 (26.10.90) (30) Prioritätsdaten: P 39 36 442.9 2. November 1989 (02.11.89) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: TITTEL, Falko, Volkhardt, Erich [DE/DE]; Kattowitz Str. 21, D-2850 Bremerhaven (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.	Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE90/00816 (22) Internationales Anmeldedatum: 26. Oktober 1990 (26.10.90) (30) Prioritätsdaten: P 39 36 442.9 2. November 1989 (02.11.89) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: TITTEL, Falko, Volkhardt, Erich [DE/DE]; Kattowitz Str. 21, D-2850 Bremerhaven (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US.	Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>			
(54) Title: SINGLE-USE BIOSENSOR FOR DETECTING ANTIGEN/ANTIBODY BONDS IN WHOLE BLOOD FOR USE AS AN ANTI-HIV CONFIRMATORY TEST WITH VERBAL RESULT ON A LIQUID CRYSTAL DISPLAY (54) Bezeichnung: EINMAL-BIOSENSOR ZUM NACHWEIS VON ANTIGEN/ANTI-KÖRPERBINDUNGEN IM VOLLBLUT ZUR ANWENDUNG ALS ANTI-HIV-BESTÄTIGUNGSTEST MIT VERBALEM ERGEBNIS AUF EINER FLÜSSIGKEITSKRISTALLANZEIGE (57) Abstract <p>A confirmatory test on a silicon chip is based on the ELISA and WB method. The result, which has traditionally been obtained by chemical means, is obtained in this case by physical means using ultrasound (PZ) (approximately 500-fold acceleration) and the surface plasmon resonance effect. The 9 measurement points (M) are scanned by means of fibre optics (LB) and photodiodes (A). The final result is displayed via a logical circuit on a liquid crystal display (L). In an unambiguous case, the result is displayed verbally (e.g., antiHIV-negative), otherwise only as a code number which can be looked up in an accompanying diagnostic booklet. The assembled device is less than half the size of a matchbox. It also possesses a simple punching device which when used as an ear clip with clasp (for puncturing the ear lobe) displays the result automatically after 3 minutes. To prevent possible infection, the partial antigens (M) immobilized in the chip are destroyed with a disinfectant liquid (after 10 minutes).</p> (57) Zusammenfassung <p>Bestätigungstest auf einem Siliziumchip, der das ELISA- und WB-Verfahren als Grundlage benutzt. Was bisher chemisch geschah, wird hier physikalisch mit Hilfe von Ultraschall (PZ) (ca. 500-fache Beschleunigung) und dem Oberflächenplasmonresonanzeffekt erreicht. Die Abfrage der 9 Meßstellen (M) erfolgt über Lichtleiter (LB) und Photodioden (A). Das Endergebnis wird über eine logische Schaltung auf einem LCD (L) angezeigt. Im eindeutigen Fall erscheint es dort verbal (z.B. "Anti-HIV-negativ"), sonst nur als Kodenummer die in einem Begleitdiagnoseheft nachgeschlagen werden kann. Das fertige Gerät ist kleiner als halb so groß wie eine Streichholzschachtel. Das Gerät besitzt zusätzlich eine einfache Punktierereinrichtung, die bei Anwendung als "Ohrclip" mit Klammer (Punktion des Ohr läppchens) automatisch nach 3 Minuten das Ergebnis anzeigt. Zur Vermeidung auch nur möglicher Ansteckung werden die im Chip immobilisierten Teilantigene (M) mit einer Desinfektionsflüssigkeit zerstört (nach 10 Minuten).</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	MG	Madagaskar
AU	Australien	FI	Finnland	ML	Mali
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland	MC	Monaco	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark				

Einmal-Biosensor zum Nachweis von Antigen/Antikörperbindungen
im Vollblut zur Anwendung als AntiHIV-Bestätigungstest mit
verbalem Ergebnis auf einer Flüssigkeitskristallanzeige.

- 5 Dieser Biosensor kann auch als immunoassay bezeichnet werden und gehört in das Gebiet der Medizintechnik.

Heutiger Stand der Technik

- Bisher gibt es AntiHIV-Tests auf biochemischer Basis, die
10 aufgrund der persönlichen Beurteilung des Ergebnisses durch den Arzt im Labor zu machen sind. Vor allem die Bestätigungstests(Western-Blot oder Testverfahren auf der Grundlage des Western-Blot) müssen im Labor vorgenommen werden. Die schnellsten Tests benötigen heute etwa 20 Minuten.
15 wobei die vorbereitenden Arbeitsgänge, wie Probenentnahme, nicht enthalten sind.

Bei den heutigen Tests nach dem ELISA- und Western-Blot-Verfahren liegen die Teilantigene offen zugänglich, wenn auch in irgendeiner Form immobilisiert vor.

- 20 Durch die alleinige Möglichkeit einen AntiHIV-Test von einem Arzt machen zu lassen, hängt es vom Arzt ab, wie sorgfältig er mit dem Ergebnis des Tests verfährt. Dies ist ein großer Nachteil für den Patienten, denn dadurch ist eine hohe Schwelle zum AntiHIV-Test entstanden.

- 25 Da es sich bei AIDS um eine schleichende Seuche handelt, bis 20 Jahre kann ein Infizierter unwissentlich viele andere anstecken, ist es äußerst wünschenswert für die Bekämpfung von AIDS diese Testschwelle herabzusetzen.

- Nach dem heutigen Stand des Wissens ist es für den HIV-
30 Positiven das Beste zu wissen, daß er infiziert ist. Nur so hat er die Chance sich vor dem Ausbruch von AIDS zu schützen und eventuell später aufgrund positiver neuer Forschungsergebnisse geheilt zu werden. Zum anderen hat diejenige Person nur so die Möglichkeit die Familie und den
35 Freundeskreis vor einer Infektion sicher zu bewahren. Oft kann auch eine krankmachende seelische Belastung durch Ungewißheit ,ob jemand infiziert ist oder nicht, durch einen Test durch Gewißheit ersetzt werden, ohne daß ein Arzt

konsultiert werden muß.

Bisher gibt es keinen absolut sicheren Test mit endgültiger Aussagekraft (Bestätigungstest mit eingeschlossen). Genauso ist kein Test bekannt, der auf der Grundlage der Silizium-
5 Technik unter Einschluß der Optoelektronik arbeitet und kein Test mit selbständiger Probenentnahme und automatischer Diagnosenanzeige.

Des weiteren gibt es auch keinen Test, der für die Heimdiagnostik auf dem Gebiet geeignet wäre, also kein
10 automatisch arbeitendes Testverfahren für Selbstanwender.

Bei anderen Tests (außer HIV), sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin, ist der Stand heute ähnlich. Es gibt keinen schnellen automatischen, das Ergebnis selbst anzei-
15 genden Test, sondern nur rein chemische oder/und biochemische Tests.

Beschreibung

Si-Chip

20 Auf einem Si-Chip A befinden sich neun ca. $1/4 \text{ mm}^2$ große, im Vakuum aufgedampfte 500 Angström dicke Aluminiumspiegelchen (Y). Auf acht dieser Metallspiegelchen befinden sich immobilisierte Teilantigene aus dem Western-Blot- und ELISA-Verfahren. Die Spiegelchen sind in Vertiefungen von etwa 600
25 Angström eingelassen und in 1 cm Länge in Reihe angeordnet.

Diese Spiegel und Teilantigene befinden sich in einem Reaktionsraum (R), der durch ein PZT-Keramikplättchen (PZ) abgeschlossen wird, das Ultraschall erzeugt.

30 Von oben ist die Siliziumscheibe mit einer $1 \mu\text{m}$ dicken Schicht Siliziumdioxid (SO) bedeckt. Auf ihr sind Lichtleiterbahnen (LB) aus GaAs mit den Methoden der Epitaxie und der Photolithografie angebracht. Sie haben lediglich Durchmesser von $2 \mu\text{m}$ und leiten das parallel polarisierte Licht (Single
35 mode polarization fibers) in Strängen von je 5 Stück parallel geführt.

Von einer LED-Diode (LD) wird infrarotes Licht (1150 nm) über eine Prismenanordnung (B) in die Lichtleiter (LB) geleitet.

Auf der Fläche des Prismas befindet sich ein Polaroidfilter(C), der das Licht linear polarisiert. Dieses polarisierte Licht wird in den Galliumarsenidleiterbahnen(LB) zu den einzelnen Reflexanordnungen(F) geleitet. Dort fällt
5 das Licht in einem bestimmten Winkel für Totalreflexion im Siliziumkristall auf den Aluminiumspiegel(Y), wo es reflektiert und in den weiterführenden Leiterbahnen(LB) zu den integrierten GeSi-Dioden geführt wird. Durch den Effekt der Oberflächenplasmonresonanz tritt an der Detektordiode ein
10 Minimum an Intensität auf.

Wegen des Effektes der Oberflächenplasmonresonanz kommt es nämlich zur Dämpfung des Lichtes. Dieses geschieht nur dann, wenn sich keine Antikörper an den immobilisierten Antigenen gebunden haben.

15 Der Reaktionsraum(R) hat 3 Zuleitungen, 2 vom Blutprobennehmer und eine an der entgegengesetzten Seite des Reaktionsraumes vom Desinfektionsgerät(Abb.7). Dieser Kanal besitzt im Desinfektionsgerät auch ein Luftloch, so daß Luft im Reaktionsraum durch die Teflonkapillare(T) abgeführt werden
20 kann und sich daher keine Luftblasen bilden können. Blut wird dagegen vom Teflon abgestoßen(nicht hydrophil).

Die Justiereinrichtung

Die Reflexanordnung(Si-Chip mit Diode und Prisma) ist so
25 gestaltet, daß bei Biegung des ganzen Si-Chips durch eine Kraft in der Mitte sich der Reflexionswinkel verkleinert, bei Zug dagegen vergrößert. Durch den Spalt (F) ist gewährt, daß bei Deformation die Reflexionsbedingung erhalten bleibt. Durch das Thermobimetall(G) wird die Anordnung mit der
30 Blutprobe ständig so über eine Referenzmeßstelle deformiert, das ständig für diese Meßstelle die Bedingung für Totalreflexion, das heißt hier minimale Intensität an der Referenzdiode, erhalten bleibt. Dieses wird über eine Heizung durch einen Widerstand erreicht, die gerade genau der
35 Bedingung entspricht. An dieser Diode, die als Referenzmeßstelle dient, sind keine Antigene immobilisiert. Das ganze Si-Chip ist nicht, wie in der Zeichnung gezeigt, anfangs in Ruhestellung, sondern um 1 mm nach oben gewölbt.

Bei Heizung des Thermobimetalls geht das Chip durch die in der Abbildung gezeigte Ruhelage und wird nun nach unten durchgebogen. Dieser Vorgang hält bei der in situ -Justierung solange an, bis an der Referenzdiode ein Minimum der Lichtintensität festgestellt wird. Dann wird der Strom zum Heizwiderstand unterbrochen. Erst bei Zunahme der Intensität auf einen bestimmten Schwellwert, wird der Strom wieder eingeschaltet, bis das relative Minimum wieder erreicht ist. Dieser Vorgang geht sehr schnell, in Bruchteilen von einer Sekunde, vor sich.

Da die Anordnung schon auf den mittleren zu erwartenden Wert eingerichtet ist, sind die Abweichungen zur Ruhelage nur gering.

15 Funktion

Nach dem Drücken auf das Röhrchen(O) wird durch den Stich des Dorns(I) Blut aus der Fingerkuppe über die heparinisierten Kapillaren(K) in den Reaktionsraum geleitet. Im anderen Fall, der auch möglich ist, befindet sich außen auf dem Biosensor eine arretierte Federklammer, und zwar nur die Hälfte einer solchen, die andere Hälfte ist der Biosensor selbst. Diese Federklammer kann mitsamt dem Biosensorchip am Ohr läppchen angebracht werden. Alles andere ist dasselbe wie ohne Federklammer.

25 Gleichzeitig schließt der untere Röhrchenrand(RA) zwei elektrische Kontakte, wodurch im Reaktionsraum der Ultraschall an dem PZT-Plättchen(PZ) erzeugt wird. Die Ultraschallschwingung hat eine Frequenz von 65 KHz und wird von einem IC aus einer Digitaluhr erzeugt und über einen Verstärker an das PZT-Plättchen(PZ) gelegt.

Parallel hierzu wird eine Verzögerungsschaltung eingeschaltet, die nach genau 3 3/4 Minuten den Ultraschall abstellt(Spannungunterbrechung) und die Justierung, Messung und zuletzt die Anzeige einschaltet. Der Vorgang der Justierung und Messung dauert insgesamt ca. 3 Sekunden, dann wird nur noch die LCD-Anzeige(L) und das Thermobimetall(E) am Desinfektionsmechanismus eingeschaltet. Die Flüssigkeitskristallanzeige(L) zeigt das letzte Ergebnis konstant über

Stunden an.

Haben sich an den immobilisierten Antigenen auf den Al-Spiegeln(Y) Antikörperkomplexe(M) gebildet, erhöht sich durch Verschiebung des Totalreflexionswinkels die Intensität an der entsprechenden Diode. Diese Information wird einmal über eine logische Schaltung S registriert, zum anderen aber direkt auf dem LCD angezeigt, indem dort aus einer "0" eine "1" entsteht.

Sollten sich dagegen keine Antigen/Antikörperkomplexe an der Meßstelle gebildet haben, sondern nur unspezifische Adsorption von Antikörpern, so wurden diese durch die Stärke des Ultraschalls bereits abgelöst. Man kann das als eine "physikalische Waschung" durch Strömung bezeichnen.

Da Antigen/Antikörperkomplexe stärkere Bindungen eingehen, ist deren Ablösung nicht möglich. Im Gegenteil hat hier der Ultraschall die positive Wirkung von großer Reaktions-schnelle, denn durch die entstehenden Strömungen ist eine Reaktionsbeschleunigung um den Faktor 500 und mehr erreicht worden.

Die Stärke des Ultraschalls ist also so eingerichtet, daß seine Energie zur Ablösung der spezifischen Bindungen nicht ausreicht aber zur Ablösung der unspezifischen .

Nur durch diese Reaktionsbeschleunigung ist der Test überhaupt möglich und zugleich äußerst empfindlich. Der

Ultraschall hat hier zwei Aufgaben, einmal die Reaktionsbeschleunigung für spezifische Bindungen und zweitens die Verhinderung von unspezifischen Bindungen(Adsorption).

Elektronik und Anzeige

Die einfache logische Schaltung entscheidet nun aufgrund der Ergebnisse an den einzelnen Meßstellen, welche zusätzliche LCD-Anzeige auf dem Minibiosensor erscheint. Folgende Möglichkeiten sind vorgegeben:

1. "AntiHIV-negativ"

"0000000"

2. "AntiHIV-positiv"

"1111111"

3. "Siehe Seite Nr.:"

"1000000"

Zu allen diesen Anzeigen kann zusätzlich die Anzeige "HIV-2 Verdacht" erscheinen(ELISA-Test).

Die siebenstellige Anzeige aus Nullen oder Einsen entspricht den sieben Meßstellen, eine "1" heißt ein positiver Einzel-
5 test, usw.

- Man soll laut Gebrauchsanweisung in einem Beiheft in jedem Fall nach Durchführung des Tests auf der entsprechenden Seite, z.B. 01110001, die entsprechende Diagnose nachlesen.
- 10 Sie ist natürlich nach dem neuesten Forschungsstand der Medizin von Ärzten formuliert worden.
- Hier kann man noch andere Hinweise und Ratschläge finden, z.B., ob man sich zusätzlich noch auf HIV-2 testen lassen sollte(mit Begründung), oder ob man den Test nach 4 Wochen
15 noch einmal machen sollte, um aus verschiedenen Gründen (aktuelles Risiko) ein sicheres Ergebnis zu bekommen.
- Natürlich ist grundsätzlich nicht mit Ratschlägen und Informationen (Telefonnummern und Adressen von Beratungen) gespart worden. Es sind alle Beratungsstellen mit Telefon im
20 Bundesgebiet, Österreich, Schweiz und Westberlin aufgeführt. Vor allem bei "AntiHIV-positiv" wird mit guten Ratschlägen usw. nicht gespart. Es wird auch klar gemacht, daß ein AntiHIV-Positiver einmal die Chance hat bei richtigem Verhalten noch 20 Jahre und mehr leben kann, ohne daß es zum
25 Ausbruch von AIDS kommen muß. Ja, auch bei ersten Anzeichen einer Immunschwäche sind diese heute aufgrund unseres Wissens sehr oft erfolgreich zu bekämpfen, so daß es nicht zum Ausbruch von AIDS kommt. Dazu muß der Arzt aber früh wissen, daß er es mit einem AntiHIV-Positiven zu tun hat, um die
30 Therapie darauf einzustellen.
- Die Elektronik besteht aus den schon genannten gebräuchlichen Einzelementen, die mit Hilfe einer Steuerschaltung miteinander verbunden sind. Das ganze wird von einer 3 Volt-Batterie(50mAh)(BA) gespeist.
- 35 Die Elektronik befindet sich bis auf die logische Schaltung auf der Platine P.
- Der Biosensor benötigt lediglich einen Tropfen(50 µl) Vollblut zum Nachweis.

Dieser Test ist heute einer der sichersten, empfindlichsten und zugleich der schnellste Bestätigungstest überhaupt, da er von Labors und Verfahren unabhängig arbeitet.

5

Desinfektionsmechanismus(Abb. 7 und Abb. 8)

Zuletzt werden die Antigene im Reaktionsraum durch einen automatischen Desinfektionsmechanismus(Abb.7 und 8) zerstört.

- 10 Der arretierte Schneidedorn(X) wird durch einen Spreizmechanismus(SP) mit Hilfe eines Thermobimetalls(E) gespreizt, so daß der Dorn und Zylinder(Z), beschleunigt durch die Stahlfeder(ST), das Polyäthylenbeutelchen(PO) mit 1 cm³ 0,5% Nonidet öffnet und ausdrückt. Das Desinfektions-
- 15 mittel läuft durch die Kapillare L zurück in den Reaktionsraum. Damit besteht nach 5 Minuten keine Möglichkeit der Ansteckung, egal was nun mit dem Minibiosensor geschieht.

Fundstellen

- 20 (1) Raether,H.,surface plasma oscillations and their applications,Physics of Thin Films,Vol.9,p.145
- (2) Liedberg,B.,surface plasmon resonance for gas detection and biosensing,Sensors and Actuators,vol.4(1983),p.299-304
- 25 (3) Mölling,K.,Das Aids-Virus,1988,edition medizin VCH
- (4) Weiss,St.H.:Laboratory detection of human immuno deficiency viruses,Wormser,G.P. et al. AIDS and other manifestations of HIV infection(1987),noyes publications,Park Ridge,New Jersey,p.270-287
- 30 (5) Kelley,P.W. :The importance of HIV infection for military,AIDS and other manifestations of HIV infection(1987),noyes publicatons,Park Ridge,New Jersey,p.76-85
- (6) SENSOR 88, Int.Fachausstellung mit Kongreß und Sonderschau, Nürnberg, Kongreßunterlagen, Band A,B
- 35 Wissenschaft
- (7) ACTUATOR 88,Int. Wissenschaftstransferkongress, Bremen. Proceedings

- (8) Chen, R., Weng, L. et al. Ultrasound-accelerated immunoassay, as exemplified by Enzyme immunoassay of choriogonadotropin. CLIN. CHEM. 30/9, 1446-1451 (1984)

5

10

15

20

25

30

35

Patentansprüche

1. Einmal-Biosensor zum Nachweis von Ag/Ak-Bindungen
im Vollblut zur Anwendung als AntiHIV-Bestätigungstest
5 mit verbalem Ergebnis auf einer Flüssigkeitskristall
anzeige,
dadurch gekennzeichnet, daß
- die automatische Blutuntersuchung mit Hilfe von
einem Siliziumchip(Abb. 4) mit integrierten Licht-
10 leitern(LB) aufgrund des Oberflächenplasmonresonanz-
effektes an ALuminiumspiegeln(Y) durch die Verschiebung
des Totalreflektionswinkels vorgenommen wird,

- die Verhinderung von unspezifischer Adsorption von
15 Antikörpern an den immobilisierten Antigenen an den
Aluminiumspiegeln(Y) mit Hilfe von Ultraschall(PZ)
verhindert und gleichzeitig die spezifische
Antigen/Antikörperbindung(Y) äußerst beschleunigt wird
und
20 - der Siliziumchip(ABB. 4) zur Einstellung des
Totalreflexionswinkels durch ein Thermobimetall(G) in
situ auf Minimalintensität durch Deformation eingestellt
wird(Abb. 2).
- 25 2. Einmal-Biosensor nach dem Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß mehrere Meßstellen(M) (Parallelmessung)
immobilisierte Antigene oder Teilantigene enthalten, die
über eine einfache logische Schaltung zu einem
30 Endresultat verarbeitet werden.
3. Einmal-Biosensor nach den Ansprüchen 1 und 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Ergebnisse an den einzelnen Meßstellen(M) als
35 Code und auch als zusammengefaßtes Resultat der Unter-
suchung, oft sind die einzelnen Meßstellen ausgewählte
Banden aus dem Western Blot, auf einer LCD-Anzeige(L)
bildlich per Schrift verbal angezeigt werden.

4. Automatisches Punktiergerät (Abb. 5),
dadurch gekennzeichnet, daß
- durch Knopfdruck auf (O) an der Fingerkuppe oder per
Stahlfederklammerdruck am Ohrläppchen eine Punktion
vorgenommen wird,
 - das austretende Blut, über eine Kapillare (K)
aufgesogen, zum Untersuchungsort (R) geleitet wird und
 - die Kapillare (K) im ersten Teil aus Glas und im
zweiten, daran anschließenden Teil, aus einem stark
benetzenden Kunststoff besteht, so daß der Rückfluß von
Blut durch einen Adhäsionsgradienten verhindert wird.
5. Automatisches Desinfektionsgerät (Abb. 7, 8),
dadurch gekennzeichnet, daß
- die Desinfektionsflüssigkeit in einem kleinen Kunst-
stoffbeutelchen (TO) in einem Teflondeckel (DT) über
einem Dorn (X) befestigt ist, der über eine
Stahlfeder (ST) beschleunigt, den Beutel (PO) öffnen und
ausdrücken kann,
 - der Dorn (X) durch zwei Stifte (TE) arretiert wird, die
über eine Spreizmechanik (Abb. 8) ,und diese wiederum
durch ein Thermobimetall (E) elektronisch ausgelöst
werden kann und
 - in einem Teflondeckel (DT) eine integrierte Kapillare
sitzt, die die ausgedrückte Flüssigkeit zum Reaktionsort
leitet.

1/4

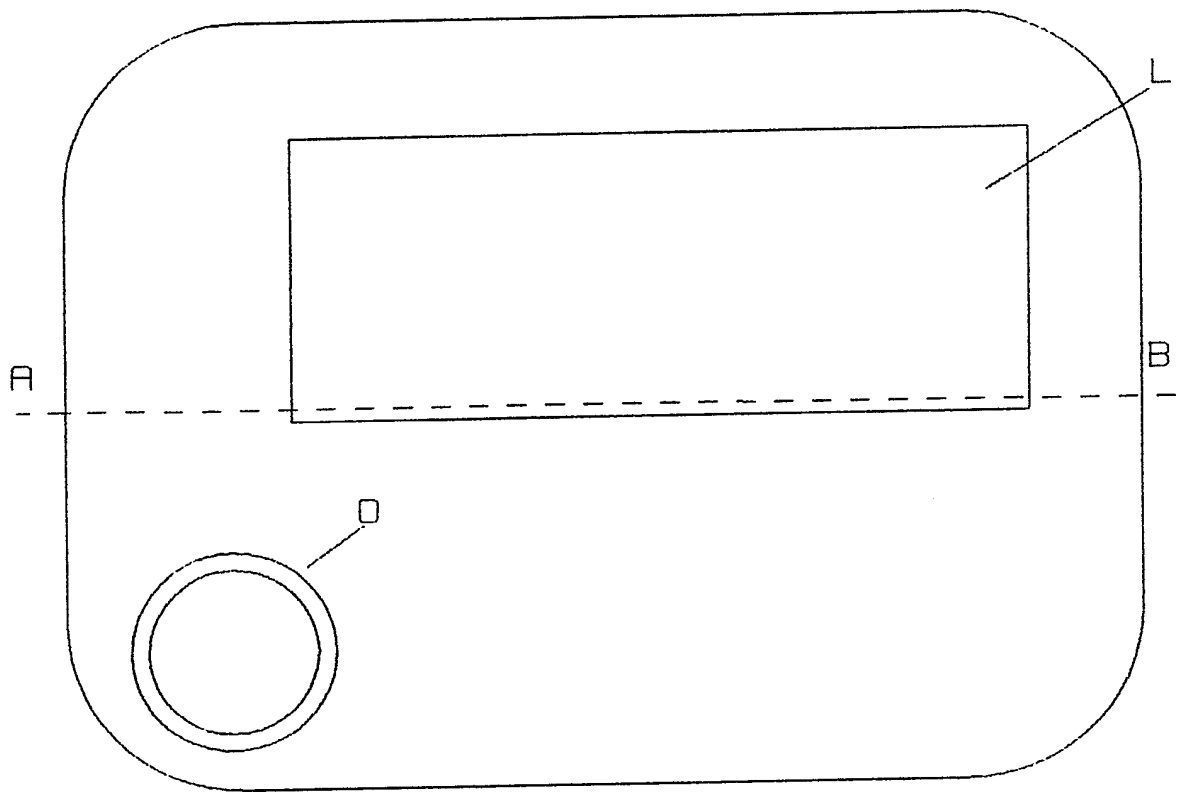


Abbildung 1

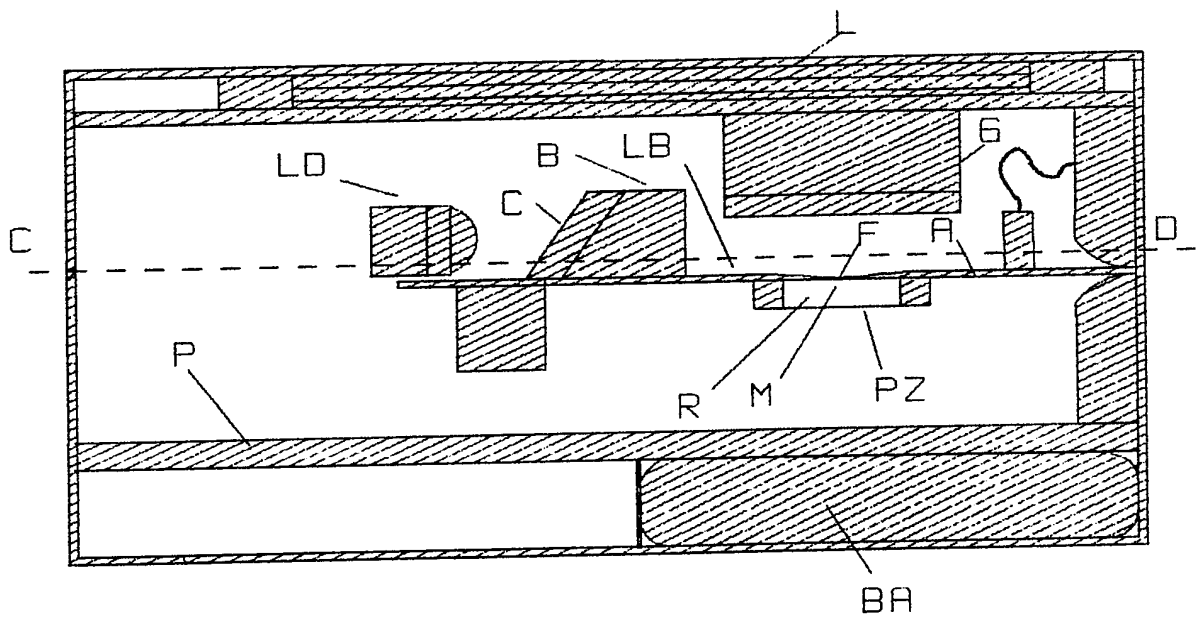


Abbildung 2 (Schnitt A-B)

2/4

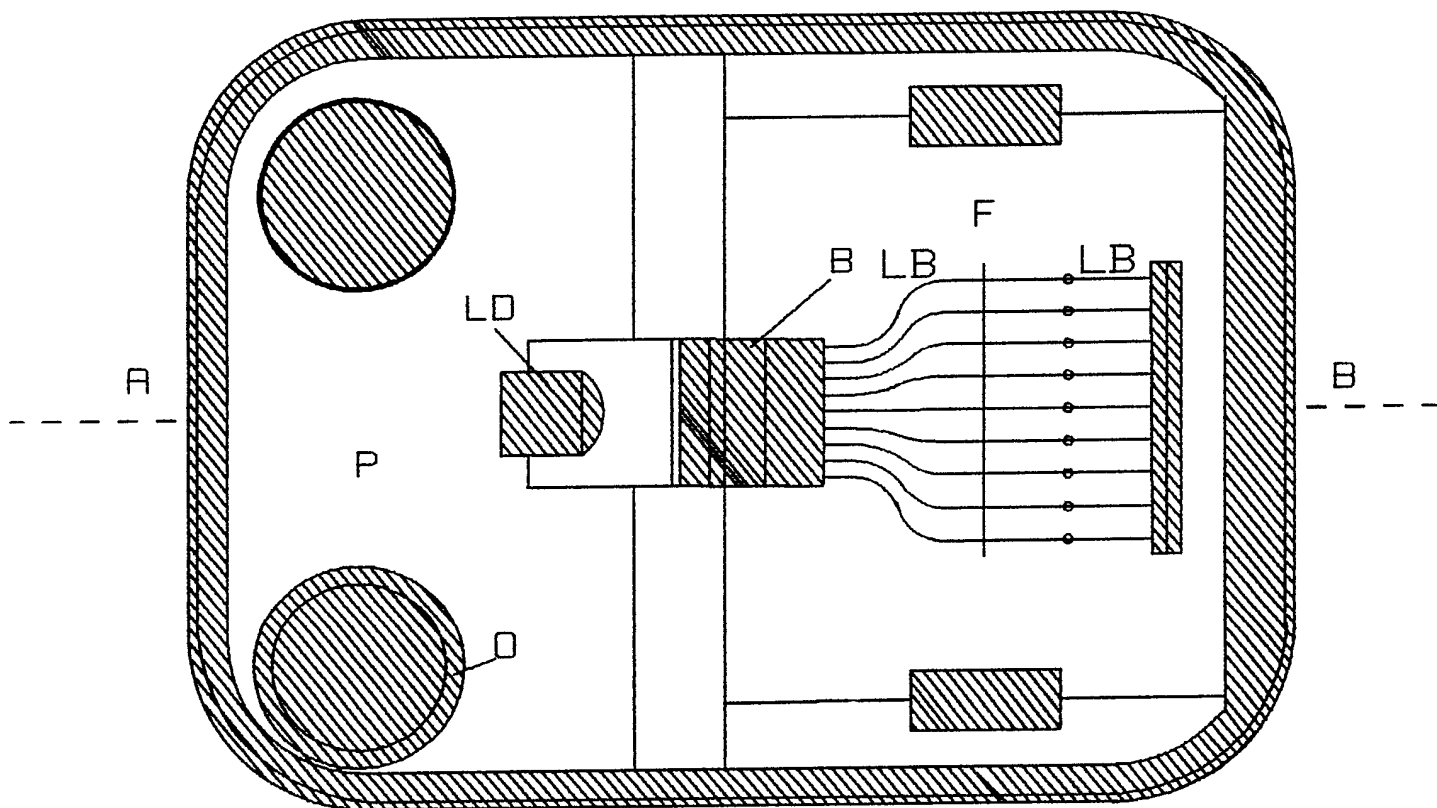
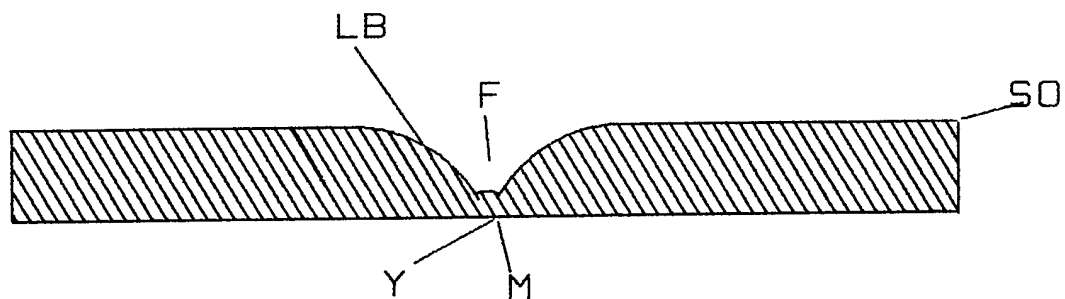


Abbildung 3 (Schnitt CD) (vergrößert)

Abbildung 4 (Ausschnitt von Schnitt AB)
(stark vergrößert)

3/4

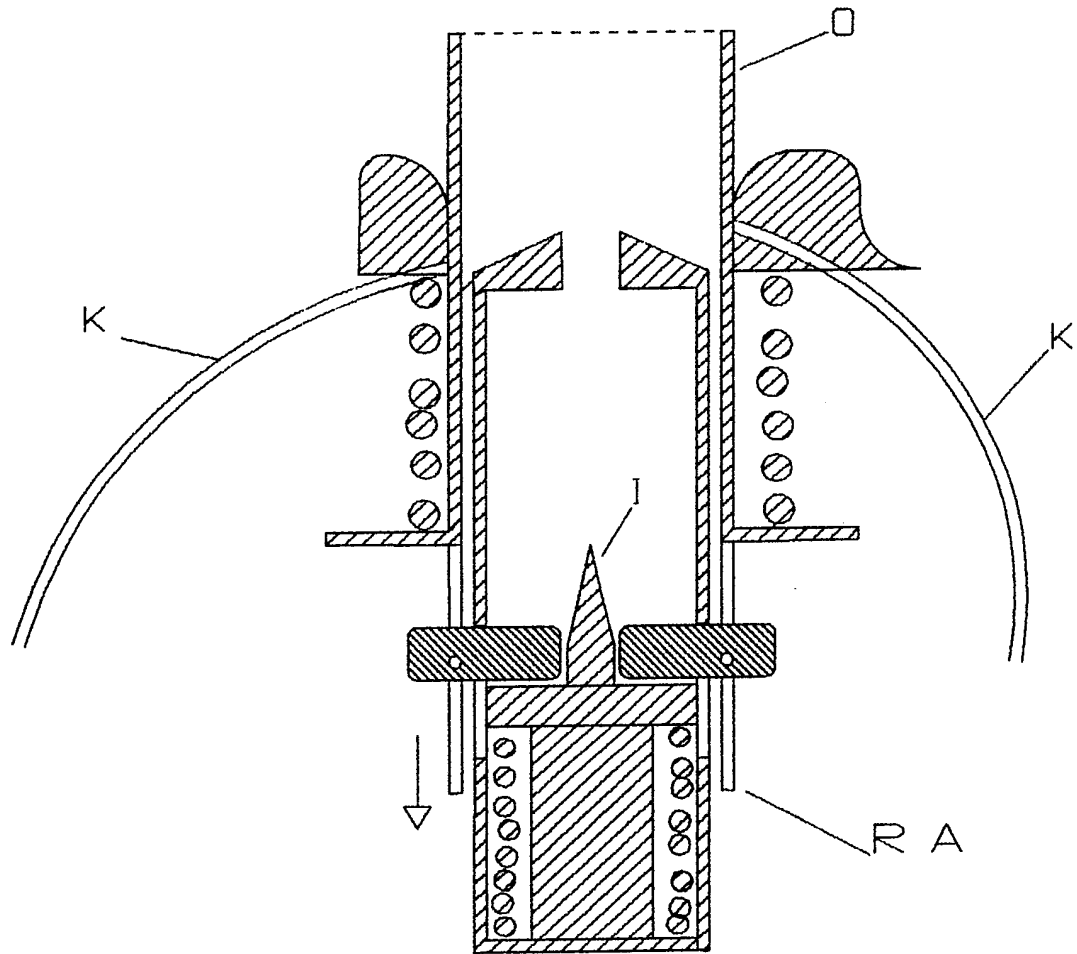


Abbildung 5 (stark vergrößert)

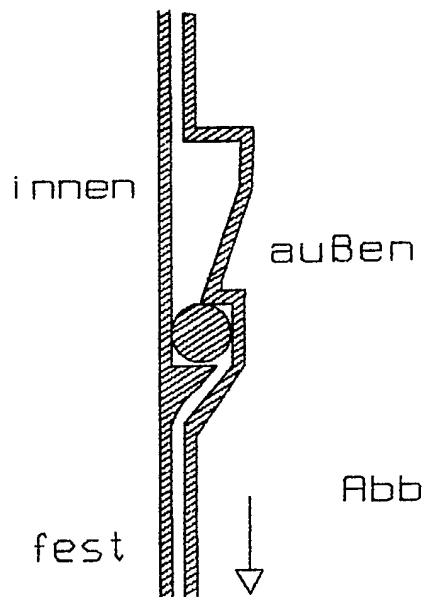


Abbildung 6 (stark vergrößert)

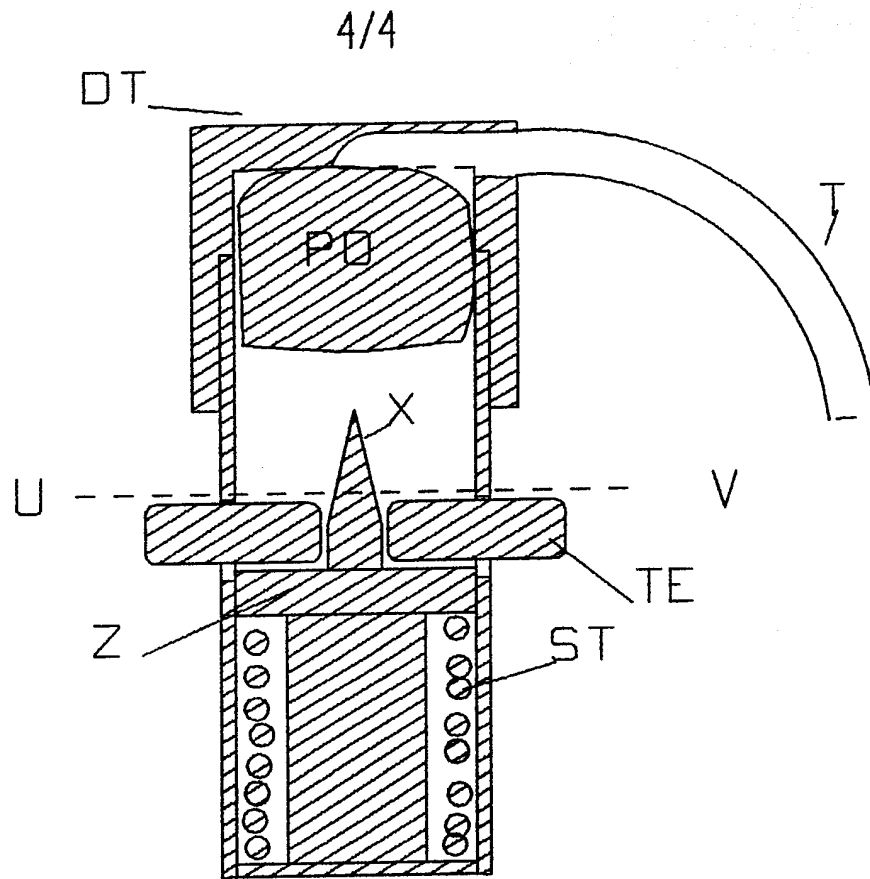
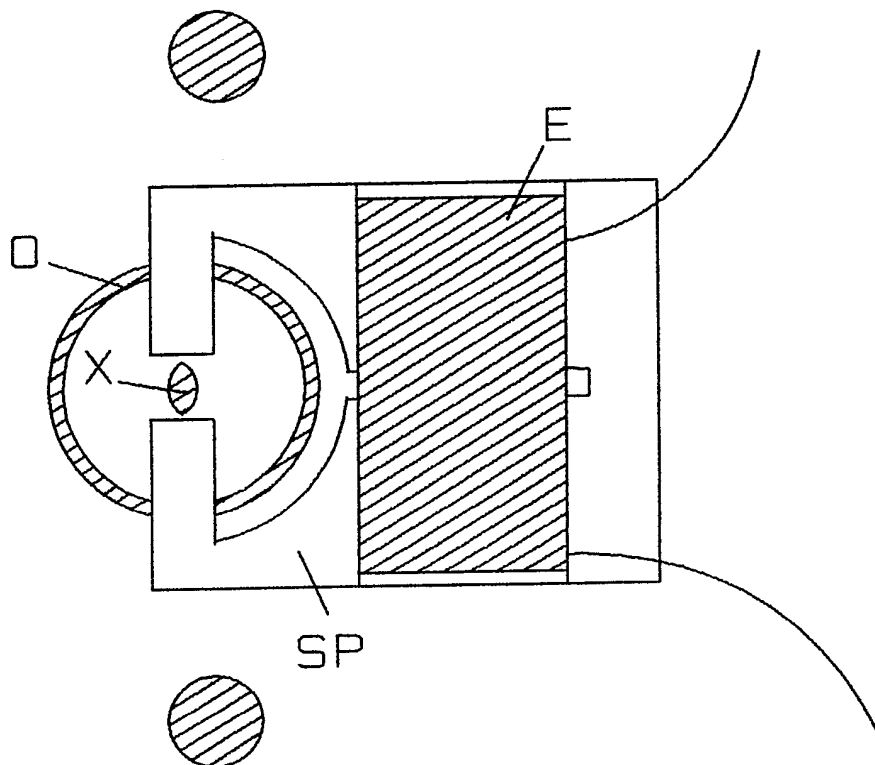


Abbildung 7 (stark vergrößert)

Abbildung 8 (Schnitt U-V)
(stark vergrößert)



Source
Language: German

Target
Language: English

Have this text
further clarified
by a professional
human
translator for:
\$436.00 USD*



Description OF WO9106855

A mark bio sensor to the proof vonAntiaenfAntikoerperbindungen in the full blood to Application alsAnt iHIV Bestaet iauncrstest with verbal experience up einerFluessiqkeitskristallanzeiae.

This bio sensor can be called also immunoassay and heard into that Area of the medical technology.

Today's state of the art so far gives it to AntiHIV tests on biochemical Basis, those due to the personal evaluation of the result by the physician in the laboratory to make are. Above all the Bestaetigungstests (Western Blot or Test procedures on the basis of the Western Blot) must in the laboratory made become. The fastest tests need today about 20 minutes, whereby those preparing processing steps, as are not contained of sampling.

With the today's tests after that ELISA and Western Blot procedure lie those Partial antigens openly accessible, although in any form immobilizes forwards.

By the exclusive possibility close a AntiHIV test of a physician leave, depend it on the physician, as sogfaeltig he with the result of the test proceeds. This is a large disadvantage for the patient, because thus is a high threshold to the AntiHIV test developed.

Since it concerns with AIDS a creeping epidemic, until 20 years can in Many different stick on, are it extremely desirable more infected unknowingly to lower for the fight against AIDS this test threshold.

After the today's conditions of the knowledge it is the best for the HIV positives too know, daB he are infected. Only so it has the chance itself before the outbreak of To protect AIDS and possibly later due to more positively newer Research results to be healed. On the other hand that person has only so the possibility the family and the friend circle before an infection surely too retain. Often also a ill-making mental load can through uncertainty, ob someone is infected or not, by a test through certainty to be replaced, without a physician consults werdenmuB.

So far there is no absolutely safe test with endgueltiger Aussagekraft (Bestaetiungstest with enclosed). Exactly the same no test is well-known. on the basis the that Silicon technology under inclusion of optoelectronics cooperates and no test independent sampling and automatic diagnostic announcement.

The moreover there is also no test, that for the home diagnostics on that Area suitably would be, thus no automatically working test procedure for Self user.

With other tests (except HIV), both in the human and in that Veterinary medicine, is today similar the conditions. There are no fast automatic, the result indicating test, but only purely chemical and/or biochemical tests.

Description SI chip on an SI chip A are nine approx.. 1/4mm large, in the vacuum vapour-deposited 500

angstroms thick Aluminiumspiegelchen(Y). On eight this Metallspiegelchen are immobilized partial antigens from that Western Blot and ELISA procedure. The Spiegelchen is in recesses of about 600 angstroms let in and in 1 cm length in row arranged.

These mirrors and partial antigens are in a Reaktionsraum(R), that by a PZT Keramikplaettchen(PZ) locked is produced, ultrasonic.

From above the silicon wafer with a 1 is over thickens layer Siliziumdioxyd(SO) covered. On it Lichtleiterbahnen(LB) from ATMS with the methods are that Epitaxy and the photolithography attached. They have only diameters from 2 over and the parallel polarized Licht(Single mode leads polarization fibers) in strands of ever 5 pieces parallel led.

From a LED Diode(LD) infrared light (1150 Nm) becomes over one Prism arrangement (B) in dieLichtleitert(LB) led.

On the surface of the prism is a Polaroidfilter(C), that the light linear polarizes. This polarized light becomes into that Galliumarsenidleiterbahnen(LB) to the individual Reflexanordnungen(F) led. There the light in a certain angle for total reflexion falls in Silicon crystal on the Aluminiumspiegel(Y), where it reflektiert and into that resuming Leiterbahnen(LB) is led to the integrated GeSi diodes. Through the effect of the Oberflaechenplasmonresonanz occurs at the detektordiode Minimum of intensity up.

Because of the effect of the Oberflaechenplasmonresonanz it comes to the absorption the light. This happens then only if itself no anti-bodies to that bound for immobilized antigens.

The Reaktionsraum(R) has 3 inlets, 2 of the blood test taker and one at that opposite side of the reaction area of the Desinfektionsgeraet(Abb.7) This Channel possesses imDesinfektionsgeraet also a vent, so that air in Reaction area by the Teflonkapillare(T) to be exhausted can and itself therefore no bubbles to form can. Blood becomes against it from the Teflonabgesto#en(nicht hydrophilically).

The adjusting device the Reflexanordnung(Si chip with diode and prism) is like that arranged that on bend of the whole SI chip by a strength in the center the reflection angle reduced, with course against it becomes larger. By that Gap (F) is granted that during deformation receive the reflection condition remains.

By the Thermobimetall(G) the arrangement with the blood test becomes constantly in such a way over a reference measuring point, that constantly distorts those for this measuring point Condition for total reflexion, i.e. here minimum intensity at that Reference diode, remains preserved. This becomes over a heating by one Resistance reaches. the straight condition-corresponds exactly. At this diode, as reference measuring point serves, are immobilisiert no antigens.

Whole SI chip is not, as shown in the design.

at first in resting position. separate by 1 mm upward curved.

In the case of heating of the thermobimetalls that can be done to chip through in the illustration rest position shown and is now bent downward. This procedure holds in situ adjustment on to at the reference diode a minimum that Light intensity is determined. Then the river becomes the heating resistor interrupted. Only with increase of the intensity on a certain threshold value, the river is restarted, until the relative minimum reaches again is.

This procedure takes place very fast, in fractions from one second.

Since the arrangement is furnished to the middle value which can be expected already, the deviations are only small to the rest position.

Function after pressing on the Roehrchen(O) becomes by the pass of the Dorns(I) Blood from the finger crest over the heparinisierten Kapillaren(K) into that Reaction area led.

In the other case, which is also possible, is outside on the bio sensor a locked spring clip, only half of such, the other one Half is the bio sensor. This spring clip can with that Bio sensor chip at the ohrlaepchen to be attached. Everything else is the same how without spring clip.

At the same time the lower Roehrchenrand(RA) closes two electrical contacts. whereby in the reaction area the ultrasonic at the PZT Plaettchen(PZ) is produced. DieUltraschallschwingung has a frequency of 65 kHz and becomes from a IC from a digital clock produces and over an amplifier to the PZT Plaettchen(PZ) put.

Parallel for this a delay circuit is switched on, after exactly 3 3/4 minutes the ultrasonic abstellt (Spannungunterbrechung) and the adjustment, Measurement and the announcement switch on last. The procedure of the adjustment and Measurement lasts altogether approx.. 3 seconds, then only the LCD Anzeige(L) becomes and thermal bimetal (E) at the disinfection mechanism switched on. Those Flüssigkeitskristallanzeige(L) shows the last result constantly over hours on.

Credit itself at the immobilized antigens on the aluminium Spiegeln(Y) Anti-body complex (m) formed, increases by shift of the Total reflexion angle the intensity at the appropriate diode. This Information is registered once over a logical circuit S, on the other hand but directly on the LCD indicated, by there from "0" one "1" develops.

Itself against it no-antigen/anti-body-complex at the measuring point should in an educated manner have, but only nonspecific adsorption of anti-bodies. thus these became by the strength of the ultrasonic already replaced. One can as one "physical washing" by current designate.

Since antigen/anti-body complexes stronger connections are received, is their separation not possible. In the opposite here the ultrasonic has the positive effect of large fast-reacting one, because by the developing currents is one Reaction acceleration reached around the factor 500 and more.

The strength of the ultrasonic is thus so furnished that its energy to Separation of the specific connections is not sufficient however for separation that nonspecific only by this reaction acceleration is the test at all possible and at the same time extremely sensitively. The ultrasonic has here two Tasks, once reaction acceleration for specific connections and secondly the prevention of nonspecific Bindungen(Adsorption).

Electronics and announcement the simple logical circuit decide now due to the results at the individual measuring points. which additional LCD announcement up appears to the mini bio sensor. The following possibilities are given: 1.

"0000000" 2.

r1111111S 3. "see since NR.:" 1000000 "to all these Additionally the announcement "HIV-2 suspicion" knows announcements Erscheinen(ELISA Test).

The seven-place announcement from zeros or ones corresponds to the sieved Measuring points, a "1" a

positive single test, etc. is called.

One is according to operating instruction in a supplement in each case after execution the test on the appropriate side, z.B. 01110001, the appropriate Diagnosis reread.

It is natural after the newest Forschungsstand of the medicine of first formulated.

Here one can find still different references and pieces of advice, to z.B. whether one itself additionally still on HIV-2 to test it leaves is reason) or whether one that Test after 4 weeks again to make should, over for different reasons (current risk) to get a safe result.

Is not natural in principle with pieces of advice and information (telephone numbers and addresses of consultation) saved. There is all Advisory boards with telephone in the federal territory, Austria, Switzerland and West Berlin specified.

Particularly with "AntiHIV positive" becomes with good pieces of advice etc.. not saved. It is made also clear that a AntiHIV positive once the chance still 20 years and more has to live can with correct behavior, without it to Outbreak of AIDS to come must. Yes, also with first signs one-immune-weakens if these are to be fought today due to our knowledge very often successfully, so that it does not come to the outbreak of AIDS. In addition the physician must know however early, that he has to do it with AntiHIV positives, around the therapy on it to adjust.

Electronics consists of the common individual components specified already, with the help of a gate circuit are connected. The whole becomes of a 3 Volt Batterie(50mAh) (BA) fed.

Electronics is up to the logical circuit on the plate P.

The bio sensor needs only a Tropfen(50teil) full blood for the proof.

This test is today one the safest, most sensitive and at the same time that fastest confirmation test at all, there it of laboratories and procedures works independently.

Desinfektionsmechanismus(Abb. 7 and Abb. 8) the antigens become last in Reaction area by an automatic disinfection mechanism (fig.7 and 8) destroyed.

The locked Schneidedorn(X) becomes by a Spreizmechanismus(SP) with the help of thermal bimetal (E) spread, so that the thorn und Zylinder(Z), accelerated by the Stahlfeder(ST), the Polyäthylenbeutelchen (PO) with 1cms 0.5% Nonidet opens and expresses. The disinfectant runs by those Capillary L back into the reaction area. Thus none exists after 5 minutes Possibility of the infection, all the same which happens now with the mini bio sensor.

Places of discovery (1) guess ago, H., surface plasma oscillations and their applications, Physics OF Thin of film, volume.9,p.145 (2)Liedberg, B. surface plasmon resonance for gas detection and biosensing, sensor and Actuators, volume.4(1983), p.299 304 (3) Moelling, K., the AIDS virus, 1988, edition medicine VCH (4) White, St.H.:Laboratory detection OF of human immuno deficiencyviruses, Wormser, G.P. et al. AIDS and OTHER manifestations OF HIV infection(1987), noyes publications, park Ridge, new jersey, p.270-287 (5) Kelley, P.W. :The importance OF HIV infection for military, AIDS and OTHER manifestations OF HIV infection(1987) , noyes publicatons, park Ridge, new one Jersey, p.76-85 (6) SENSOR 88, Int.Specialized exhibition with congress and Special exhibition, Nuernberg, congress documents, volume A,B

Wissenschaft (7) ACTUATOR 88, Int. Congress of science transfer, Bremen.

Proceedings (8) Chen, R. , Weng, L. etall, Ultrasound accelerated immunoassay, as exemplified by enzymes immunoassay OF choriogonadotropin CLIN. CHEM. 30/9,1446 1451 (1984)
Claims OF **WO9106855**

Patent claims

1. A mark bio sensor to the proof of Ag/Ak connections in the full blood for application as AntiHIV Bestaetigungstest with verbal result on one Liquid crystal indicates, by the fact characterized that - the automatic Blood investigation by a Siliziumchip(Abb. 4) with integrated Light leiter(LB) due to the Oberflaechenplasmonresonanz of effect on ALuminiumspiegeln(Y) by the shift of the total reflection angle is made, - the prevention of nonspecific adsorption of Anti-bodies at the immobilized antigens to that Aluminiumspiegeln(Y) by Ultraschall(PZ) prevents and at the same time the specific Antigen/Antikoerperbindung(Y) is extremely accelerated and - that Siliziumchip(ABB. 4) for adjustment of the Total reflexion angle by a Thermobimetall(G) in situ on minimum intensity by deformation adjusted wird(Abb. 2)
2. A mark bio sensor according to the requirement 1, by the fact characterized that mehrereMessstel len (M) (parallel measurement) immobilized antigens or Partial antigens contain, those over a simple logical circuit to one Final result to be processed.
3. A mark bio sensor according to the requirements 1 and 2, by the fact characterized that the results to particular measuring point (m) as Code and also as summarized result of the under search, often are those individual measuring points selected Gangs from the WesternBlot. on a LCD Anzeige(L) figurativ by writing verbal to be indicated.
4. Automatic Punktiergeraet(Abb. 5), by the fact characterized that - through Push of a button on (0) at the finger crest or by steel spring clip pressure to Ohrlaepchen a Punktion is made, - the withdrawing blood, over one Kapillare(K), led to the Untersuchungsort(R) is up-sucked and - those Kapillare(K) in the first part from glass and in the second, following to it Part, of a strongly moistening plastic consists, so that the return flow of Blood by adhesion gradients is prevented.
5. AutomatischesDesinfektionsgeraet(Abb.7.8) by the fact characterized that - those Disinfection liquid in small art material hiving moose (TONS) in one Teflondeckel(DT) over a Dorn(X) is fastened, over one Stahlfeder(ST) accelerates, which Beutel(PO) can open and express, - that Dorn(X) by two Stifte(TE) is locked, over one Spreizmechanik(Abb.8), and these again by thermal bimetal (E) to be electronically released can and - in a Teflondeckel(DT) one integrated capillary sits, those the expressed liquid to the reaction place leads.

Disclaimer: This is a computer translation of the original webpage. It is provided for general information only and should not be regarded as complete nor accurate.